



DIRECTRICES PARA LA OBTENCIÓN DE PLASMA DE DONANTES CONVALECIENTES DE LA COVID-19

Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST)

Versión 4.0. 10 de Diciembre de 2020

Directrices para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Justificación a la nueva versión

El pasado 1 de abril la Comisión Europea emplazó a las autoridades sanitarias competentes en sangre y componentes sanguíneos, a trabajar en un **programa común para la Unión Europea sobre obtención y transfusión de plasma de convaleciente de la COVID-19**, con el objetivo de armonizar criterios a nivel europeo, y disponer de una plataforma común de datos, que permita obtener resultados más sólidos y de forma más rápida en relación con la eficacia y seguridad del uso de plasma de convaleciente de COVID-19.

Siguiendo la dinámica de trabajo habitual, y tal como la Comisión Europea expone en el preámbulo del mencionado trabajo, las autoridades sanitarias competentes de cada país, pueden adoptar criterios más exigentes a nivel nacional, en virtud de lo expuesto en el apartado 4 del artículo 152 del Tratado de la Unión Europea, que estipula que *“no se impedirá a ningún Estado miembro mantener o introducir medidas de protección más estrictas en relación con los niveles de calidad y seguridad de la sangre y de sus componentes”*.

De conformidad con lo anterior, el Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST), órgano asesor del Ministerio de Sanidad en materia transfusional, en reunión mantenida el **10 de Diciembre**, acuerda adoptar las directrices contempladas en el documento **“Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use”**, actualizado por la Comisión Europea el **30 de Noviembre**, y en consecuencia, reemplaza mediante el presente texto las Recomendaciones del Comité emitidas el pasado 25 de Junio (v3.0). Esta guía se actualizará de acuerdo con los avances científicos

1. Introducción

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que el brote de COVID-19 constituye una emergencia de salud pública de preocupación internacional (PHEIC). El 11 de marzo de 2020, la OMS declara oficialmente la pandemia.

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa aguda causada por un coronavirus zoonótico de reciente aparición.

La pandemia debida al virus SARS-CoV-2 ha requerido de medidas sanitarias urgentes encaminadas a reducir el riesgo de transmisión de la infección.

En el momento actual, no existen tratamientos eficaces para abordar la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). En un informe reciente de la OMS se indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convaleciente (PCC) sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para la COVID-19.

En este sentido, señala la oportunidad de que los Sistemas Transfusionales de cada país realicen una evaluación de riesgos para calibrar su capacidad de extraer, preparar y almacenar este tipo de donaciones. Esto incluye recursos humanos y suministros críticos adecuados, así como un control exhaustivo de procedimientos e infraestructuras. En este marco, se sugiere el inicio de contactos con los servicios hospitalarios para que colaboren en la selección de pacientes, que habiendo superado la enfermedad del COVID-19, pudieran ser candidatos a donantes de plasma.

La decisión de desarrollar esta opción requiere una revisión rápida, pero exhaustiva, del agente etiológico o agentes relacionados y la respuesta inmune a ellos para evaluar los posibles beneficios y riesgos de la inmunización pasiva. Los principios generales establecidos en los documentos de posición de la Red de Reguladores de Sangre de la OMS (BRN) sobre el uso de plasma de convaleciente, como elemento de respuesta a brotes anteriores de virus emergentes (2017) y como respuesta al coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (2014) siguen siendo aplicables también a esta pandemia de SARS-CoV-2.

2. Objetivo

El objetivo de este documento es recoger las Directrices sobre Criterios mínimos de seguridad y calidad que se deben cumplir para la obtención de plasma proveniente de donantes “convalecientes” de la COVID-19, teniendo en consideración, y por este orden, las siguientes premisas:

- La seguridad del donante
- La seguridad del personal sanitario involucrado en el proceso y
- La seguridad y calidad del producto obtenido.

Dichos criterios se establecen en consonancia con las Directrices de la Comisión Europea, el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), junto a las autoridades competentes en sangre y componentes de los EEMM, con el objetivo de **contribuir** a la obtención de resultados, que a gran escala, permitan demostrar la seguridad y calidad del plasma convaleciente para transfusión, y apoyar así, una respuesta terapéutica alternativa a la crisis originada por la covid-19, fundamentalmente en el marco de ensayos clínicos y **estudios observacionales**, y a largo plazo, para el desarrollo de concentrados de inmunoglobulina por la industria. En este mismo sentido, la utilidad del plasma convaleciente de COVID-19 es reiterada por la OMS en su guía provisional sobre el suministro de sangre durante la pandemia de COVID-19, publicada en julio de 2020.

El presente documento propone seguir aprovechando los recursos de todas las instituciones y organizaciones implicadas al objeto de afrontar el reto de responder a la crisis del COVID-19 apoyando el desarrollo de opciones de tratamiento basadas en anticuerpos.

3. Algunos aspectos de interés

- Los primeros casos humanos de la COVID-19 se identificaron en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Aunque China no ha podido confirmar la fuente exacta del virus, las autoridades sospechan que el brote se originó en un mercado de esta ciudad en el que se realizaban "transacciones ilegales de animales salvajes" y que el virus se transmitió originalmente de un animal a un humano. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae. Los coronavirus son una familia amplia de virus, pero se sabe que solo seis (el nuevo sería el séptimo) infectan a las personas.
- Estructura viral: virus pleomórfico redondo con envoltura y espículas en su superficie externa. Contiene una cadena simple de RNA en sentido positivo. El virus se adhiere a los receptores de las células blanco por medio de las espículas de glucoproteínas.



- Los pacientes contagiados experimentan diversos síntomas, entre ellos, dificultad respiratoria, fiebre, tos seca, dolor muscular, disnea y hallazgos radiológicos de infiltrados pulmonares bilaterales. A partir de autopsias de pacientes fallecidos por la COVID-19, se ha comprobado que el virus es multiorgánico, pudiendo afectar a corazón, hígado, riñón, cerebro y sangre
- El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días.
- La última información publicada por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), refleja que en España, la letalidad de los casos de COVID-19 notificados es de 2,7%, con una incidencia acumulada por 100.000 hab. en los últimos 14 días de 193,3. Los datos agregados de COVID-19 se pueden consultar en: <https://covid19.isciii.es/>

La pandemia de la COVID-19 es una situación en la que claramente el plasma procedente de pacientes recuperados podría ser un gran apoyo al tratamiento de la enfermedad. El uso de plasma de convalecientes de la COVID-19 en pacientes infectados, se considera actualmente terapia experimental, y en este sentido, al objeto de demostrar su eficacia, lo ideal es **promover la realización de ensayos clínicos aleatorizados**, y por tanto favorecer la inclusión de pacientes en estos ensayos cuando cumplan con los criterios de selección.

- En la versión anterior se indicaba que en la crítica situación en la que nos encontrábamos y dado que los ensayos clínicos tardarían un tiempo significativo en producir resultados, se consideraba pertinente que en paralelo, se hiciera un **uso controlado** del plasma hiperinmune transfundido,

mediante **estudios observacionales**. Así mismo, se señalaba que aunque se desconocía la eficacia del uso de plasma o inmunoglobulinas de pacientes convalecientes de la COVID-19 en el tratamiento de pacientes graves, ya existían algunos estudios, que aunque reducidos, parecían avalar su posible eficacia.

Las recomendaciones anteriores se vieron reforzadas con nuevos estudios. Así, los primeros datos sobre 5.000 transfusiones realizadas en el marco del “Programa Nacional de Acceso Ampliado” (AEP) de la FDA en colaboración con la Clínica Mayo y la Asociación de Bancos de Sangre, para obtener y distribuir PCC (<https://www.fda.gov/media/136798/download>), confirman que las transfusiones de PCC en pacientes hospitalizados con COVID-19 son seguras.

Una actualización más reciente con otros 15.000 pacientes, permitió un análisis más profundo y amplio. Los datos de estos 20.000 receptores, proporcionaron no solo la evidencia sólida de que la transfusión de PCC es segura, si no que respaldaban la noción de que la administración temprana de plasma dentro del curso clínico de la COVID-19 probablemente contribuía a reducir la mortalidad.

Por otro lado, un informe preliminar en un grupo de 39 pacientes comparados con un grupo control, en el Hospital Mount Sinaí de Nueva York, indicaba la efectividad clínica del PCC en pacientes no intubados. En la primera publicación sobre un ensayo controlado aleatorizado en China, en pacientes graves o críticos, el tratamiento no mejoró significativamente el tiempo de recuperación clínica a los 28 días, aunque es preciso indicar que el ensayo se terminó pronto, hecho que pudo haber dificultado detectar diferencias estadísticamente significativas.

Desde entonces, se han publicado más pruebas de seguridad y eficacia. Los principales estudios pueden consultarse con más detalle en el documento original de la Comisión Europea (CE) “*Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use*”, publicado el 1 de diciembre.

A la luz de los avances producidos, la CE anima a la participación de los EEMM en la plataforma europea, fundamentalmente mediante ensayos controlados aleatorizados, para demostrar completamente la eficacia de esta terapia y para determinar la indicación, la dosificación y las características óptimas del PCC

En el futuro, la evidencia sugiere que los estudios deberían centrarse en la transfusión temprana de PCC con títulos altos de anticuerpos neutralizantes.

- La evidencia de seguridad justifica el uso del PCC en situaciones de emergencia, aunque se recomienda que se realice vigilancia y control de los resultados, en todos los pacientes tratados en todos los contextos

4. Autorización e instituciones encargadas de la selección de donantes, extracción, procesamiento, almacenamiento y distribución de unidades de plasma convaleciente de COVID-19

Las actividades de donación, obtención, procesamiento, almacenamiento y realización de pruebas, se realizarán en los **centros existentes autorizados** para dichas actividades, según se especifica en la legislación vigente correspondiente.

- La extracción, procesamiento y almacenamiento de plasma de donantes convalecientes de la COVID-19 es técnicamente similar al procedimiento de donaciones de plasma para uso transfusional, por lo que se recomienda que dicha actividad sea realizada por personal entrenado en el ámbito de la donación.
- Los Centros de Transfusión (CT), deberán cumplir con los criterios descritos en el presente documento, al objeto de permitir la creación de registros nacionales e internacionales (UE) de plasma de convaleciente de la COVID-19.
- En consonancia con el punto anterior, los Centros de Transfusión deberán recoger los datos tal como se definen más adelante, y será condición previa a cumplir, antes de distribuir el plasma convaleciente de la COVID-19 a los hospitales.
- Tal como establece el Artículo 5 del RD 1088/2005, se garantizará a los donantes la confidencialidad de toda la información facilitada al personal autorizado relacionada con su salud, de los resultados de los análisis de sus donaciones, así como de la trazabilidad futura de su donación, y de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- En la donación de plasma de donantes convalecientes de la COVID-19 se deberán mantener los principios de altruismo y donación voluntaria y no remunerada, así como recabar un documento de consentimiento informado.
- Los donantes de plasma de convalecientes deben ser reclutados a través de registros nacionales/regionales de pacientes y/o donantes que se infectaron con COVID-19 y se recuperaron. Alternativamente, los posibles donantes pueden identificarse mediante la colaboración de los hospitales donde han sido tratados, o a través de la colaboración con organismos de salud pública. Las estrategias de intercambio de datos personales deben cumplir con la legislación vigente de protección de datos nacional y europea. Los CT Además de los criterios estándar para la donación de sangre o plasma, **deben aplicar los siguientes criterios:**

1. Selección de donantes de plasma convalecientes de COVID-19

Los potenciales donantes deberán cumplir los siguientes **requisitos**:

- Diagnóstico previo de COVID-19 documentado por una prueba de laboratorio o historia clínica con síntomas claramente compatibles con COVID-19, cuando la prueba no haya sido realizada. Las pruebas NAT y serológicas deben contar con **marcado CE**
- En general, antes de la donación, debe de haber transcurrido un periodo mínimo **28 días** desde la recuperación total, o desde el fin del aislamiento preventivo

Se podrá aplicar un periodo de 14 días en las siguientes circunstancias:

- Tras la recuperación total o el aislamiento preventivo si se lleva a cabo un procedimiento de reducción de patógenos.
 - Tras la evidencia mediante pruebas de laboratorio, de eliminación del RNA viral del tracto respiratorio superior o;
 - Después de una prueba serológica positiva para anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en donantes que nunca desarrollaron síntomas.
- Los Centros de Transfusión podrán ajustar el momento de la extracción de plasma cuando se tengan evidencias respecto al momento de la producción óptima y máxima de anticuerpos en personas recuperadas de la COVID-19.
 - Los donantes no tendrán antecedentes de transfusión. Además, en caso de donantes femeninos, no deben tener historia gestacional o abortos previos, o bien deberán tener anticuerpos anti HLA/HNA/HPA negativos, utilizando pruebas validadas
 - El candidato a donante será sometido a un reconocimiento médico previo a cada extracción, que garantice el cumplimiento de los criterios y requisitos establecidos en el RD 1088/2005.
 - La serología y prueba NAT será negativa para los virus VHB; VHC; HIV 1-2, así como una prueba serológica negativa para sífilis y/o cualquier otra enfermedad transmisible, teniendo en cuenta los antecedentes epidemiológicos del candidato.
 - Se asegurará la presencia de anticuerpos positivos IgG frente al SARS-CoV-2.
 - Se deberán evitar las excepciones en los criterios utilizados de forma habitual en la detección de enfermedades infecciosas por el potencial riesgo de cometer errores graves. En nuestro país, estos criterios se compilan en el RD 1088/2005 arriba referenciado.

2. Extracción

- La extracción se realizará en centros autorizados para ello, según se especifica en el art. 28, apartado a) y art.29, punto 1 del RD.1088/2005.
- La donación de plasma se realizará por el procedimiento de plasmaféresis. Sólo cuando esto no sea posible, el plasma se podrá obtener a través de la donación de sangre total.
- En donaciones de aféresis, se recomienda extraer un volumen máximo de plasma del 15% de la volemia del donante. Como anticoagulante se utilizará ACD-A o similar. En los casos en que no se use compensación se recomienda no sobrepasar la extracción de 600 ml.
- El intervalo entre dos sesiones de plasmaféresis no debe ser inferior a 48h. y en los casos en que la frecuencia de donación sea superior a dos sesiones por semana, se realizarán determinaciones de proteínas totales al menos con carácter semanal. El plasma obtenido se dividirá antes de su congelación en 2-3 unidades (ejemplo 3 unidades de 200 ml).
- Para los donantes que donan más de una vez, se debe medir la titulación de anticuerpos en cada donación, y si hay pruebas de una disminución significativa de los mismos, deberían ser excluidos temporalmente. Si no es posible realizar su titulación, y hasta que se comprenda mejor la dinámica de los niveles de anticuerpos, como medida de precaución, se pueden limitar las donaciones a un período de 3 meses después de la primera donación, con el fin de proteger a los donantes de un riesgo teórico de reinfección
- Cualquier reacción adversa grave en el donante, deberá notificarse a la autoridad competente sin demora, de acuerdo a la legislación nacional y de la UE

3. Etiquetado

- El etiquetado de las unidades de plasma se realizará según los requisitos establecidos en el RD 1088/2005 (anexo XI).
- Además, la etiqueta deberá permitir la **identificación inequívoca** del uso terapéutico de estas unidades, y la misma incluirá al menos:
 - La información de Anticuerpos anti SARS-CoV-2 IgG positivos, y
 - Que su uso sea exclusivo para el tratamiento de pacientes diagnosticados de COVID-19 o para la fabricación de medicamentos (Ig COVID-19)
- En la etiqueta deberá constar que es producto exclusivo para investigación (ensayo clínico o estudio observacional).
- En el caso que el plasma haya sido sometido a algún tipo de reducción de patógenos o cuarentena, se hará constar en la etiqueta.

4. Pruebas del plasma

- La evidencia actual sugiere que aquellas donaciones con alta actividad neutralizante son las que tienen más probabilidades de ser efectivas. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente que se midan los anticuerpos totales de SARS-CoV-2 o los títulos de anticuerpos neutralizantes bien en la muestra obtenida del donante antes de la donación, en el plasma donado después de la donación o después del procesamiento. El volumen de la muestra debe ser suficiente para repetir los tests. Deben utilizarse tests con marcado CE, o tests “*in house*” que hayan sido debidamente validados.
- Cuando no se disponga de un resultado de anticuerpos neutralizantes se puede recolectar el plasma y congelar hasta que el test esté disponible.
- Se puede utilizar una prueba de neutralización de virus o una prueba de anticuerpos IgG para determinar directa o indirectamente *in vitro* el título de anticuerpos neutralizantes en el plasma donado. Los métodos empleados con más frecuencia para la detección de anticuerpos son los ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) o los de quimioluminiscencia (CLIA). Salazar y col. mostró que los títulos de anticuerpos IgG anti-proteína *Spike* (ectodominio anti-spike (ECD) y dominio de unión anti-receptor (RBD)) se correlacionan bien con los títulos de anticuerpos neutralizantes de virus *in vitro*. Por tanto, la técnica ELISA se puede utilizar como sustituto para neutralizar la actividad del anticuerpo cuando se ha demostrado una buena correlación para el ensayo.
- Al objeto de cumplir con la Directiva de la UE 2020/739, y de acuerdo con las recomendaciones provisionales de la OMS sobre bioseguridad de laboratorio para los procedimientos de laboratorio de COVID-19, el trabajo de laboratorio de diagnóstico (sin propagación) que involucre al SARS-CoV-2 deberá realizarse en una instalación que utilice procedimientos equivalentes al menos al nivel 2 de seguridad. El trabajo que implique propagación del virus (cultivo de virus, ensayos de neutralización) deberá realizarse en un laboratorio de nivel 3, con presión atmosférica negativa.
- Cuando no se detecten anticuerpos en el plasma recolectado, no se utilizará con fines terapéuticos de Covid-19 y se pondrá a disposición para otros usos estándar (transfusión o fraccionamiento). Si hubiera PCC excedente, con buenos niveles de anticuerpos, después de que el brote actual haya disminuido localmente, deberá conservarse para posibles nuevas oleadas (ver recomendación del CCST sobre stock de fecha 6 de mayo).
- En casos de emergencia, donde se libera plasma para transfusión sin ninguna prueba de anticuerpos, las muestras archivadas deben analizarse en una fecha posterior una vez que las pruebas estén disponibles.
- Se aconseja guardar congeladas muestras adicionales del plasma para estudios posteriores, extraídas en el momento de la donación.

- Debe utilizarse el tratamiento que se lleve a cabo habitualmente en el centro de transfusión para la preparación del plasma para la transfusión. Por lo tanto, la reducción de patógenos debe aplicarse si es la práctica habitual y no debe introducirse para este componente sanguíneo en particular si no se aplica normalmente para el plasma para transfusión.

5. Almacenamiento, y transporte tras la descongelación de unidades de plasma de donantes convalecientes de la COVID-19

- Las unidades de plasma se almacenarán en equipos específicos, separado de otras unidades plasmáticas de uso transfusional.
- La congelación de las unidades de plasma a temperaturas inferiores a -25°C , permite un almacenamiento 36 meses; entre -18°C y -25°C , 3 meses.
- El transporte de las unidades se realizará de forma tal, que se mantenga la congelación.
- La conservación de las unidades de plasma una vez descongeladas será entre 2 y 6°C , hasta 24 horas.

6. Distribución y consideraciones para el uso terapéutico del plasma obtenido a partir de donantes convalecientes de la COVID-19

- El plasma convaleciente debe ser distribuido por los CT a petición de un hospital en las siguientes circunstancias:
 - a) El paciente está diagnosticado de la COVID-19 confirmado por laboratorio
 - b) El paciente se encuentra hospitalizado
 - c) El paciente o representante legal, ha otorgado su consentimiento informado para la transfusión con PCC
- La incertidumbre sobre la eficacia del plasma convaleciente en el tratamiento de personas con la COVID-19 debe comunicarse a los posibles receptores, ya formen parte de un ensayo clínico, o de un estudio observacional. El objetivo es evitar fomentar falsas expectativas, así como garantizar que los posibles receptores toman decisiones sobre el tratamiento, correctamente informados.
- Los Centros de Trasfusión deberán de tratar de distribuir componentes con los títulos de anticuerpos lo más altos posibles.
- Todos los pacientes que reciban plasma de convaleciente, estarán incluidos, o bien en un ensayo clínico o en un estudio observacional.

- El plasma convaleciente para uso en un ensayo clínico aprobado, debe distribuirse de acuerdo con el protocolo de ese ensayo y de conformidad con la legislación.
- Se respetará la compatibilidad ABO del plasma con el posible receptor.
- Se recabará un consentimiento informado del receptor en el que se detallen los potenciales efectos adversos generales del plasma, y los específicos del ensayo concreto del que se trate.
- Todo el proceso desde la selección de los donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución, se realizará en instituciones debidamente autorizadas. Dichas instituciones deben disponer de todas las garantías que acrediten la correcta práctica de los procedimientos.

7. Contribución a una base de datos Nacional y Europea

Con el fin de apoyar la vigilancia de la donación y el uso de plasma convaleciente, la Comisión Europea, ha constituido una plataforma que aloja una base de datos, de conformidad con las Regulaciones sobre Protección de Datos 2016/679 y 2018/17/25, que coordina la European Blood Alliance (EBA), y el consorcio Support-e Horizon 2020 para llevar a cabo el análisis científico de los datos.

- Los hospitales participantes deberán proporcionar información específica al Centro de Transfusión que le distribuyó el plasma. Esta información debe incluir al menos los siguientes parámetros:
 1. Género, rango de edad (21-30, 31-40, 41-50, etc.), comorbilidades
 2. Momento de la transfusión (en días desde el inicio de la enfermedad)
 3. Número, volumen y título de anticuerpos (si ha sido evaluado) de la unidad transfundida (s)
 4. Tratamientos administrados al paciente en paralelo (que no sean cuidados de apoyo)
 5. Síntomas clínicos y parámetros de laboratorio: de acuerdo con la escala de progresión de la OMS (Anexo I) en la siguiente secuencia temporal:
 - Antes de la transfusión.
 - > 5 días después de la transfusión
 - Al alta (si el paciente sobrevive)
 6. Cualquier reacción adversa grave o evento posiblemente relacionado con la transfusión.
 7. Duración de la hospitalización (si no hay muerte).

A su vez, los datos arriba enumerados recogidos por los Centros de Transfusión, serán suministrados, debidamente codificados, a la Unidad de Hemovigilancia del Ministerio de Sanidad, que desarrollará una base de datos nacional, y que será el órgano responsable de registrar la información recibida en la base de datos a nivel europeo (Anexo II).

- Los datos de los ensayos clínicos controlados se analizarán primero de acuerdo con el plan de análisis predefinido en el protocolo de cada ensayo clínico y se publicarán lo antes posible. En esta circunstancia, los datos mínimos arriba citados también deben comunicarse a la base de datos nacional y a la plataforma europea, para permitir el metanálisis en un conjunto de datos más amplio.
- La Comisión Europea, elaborará informes estándar para la Comisión, Autoridades Competentes de los EEMM y la EBA.
- Acceso a la Plataforma de la UE sobre plasma convaleciente:
Los datos que no identifiquen al donante o paciente serán accesibles al público y la base de datos estará vinculada al espacio “Open Science Cloud para COVID-19”. Esto permitirá una evaluación periódica y respaldará la actualización y mejora de los protocolos de recolección, pruebas, procesamiento, almacenamiento y distribución, a medida que surja evidencia para respaldar los cambios en los criterios definidos aquí

8. Trazabilidad. Sistema de Hemovigilancia

Se deberá mantener la trazabilidad entre donantes y receptores. En este sentido, se dispondrá de un registro específico.

La comunicación de reacciones y eventos adversos graves acaecidos en los receptores se deberán comunicar, de manera proactiva, por los servicios hospitalarios de transfusión a los CT, quien a su vez los comunicará, sin demora, a la Unidad de Hemovigilancia del Ministerio de Sanidad. Esta comunicación resulta preceptiva independientemente del ámbito de uso del plasma, es decir, ya sea plasma transfundido en un ensayo clínico controlado o en un estudio observacional

Esta información deberá incluirse por las Autoridades Sanitarias en el ejercicio anual de informes de la UE (SARE).

ANEXO I

Escala ordinal de la OMS para la mejora clínica de la Covid-19		
Estado del paciente	Descripción	Puntuación
NO infectado	No evidencia de infección clínica o viral	0
Ambulatorio	Sin limitación de actividad	1
	Con limitación de actividad	2
Hospitalizado. Enfermedad leve	Hospitalizado. Sin oxígeno	3
	Hospitalizado. Oxígeno con mascarilla o gafas nasales	4
Hospitalizado. Enfermedad grave	Ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo	5
	Intubación y ventilación mecánica	6
	Ventilación + soporte orgánico adicional vasopresor, RRT, ECMO	7
Fallecido	Fallecido	8

ANEXO II

**DIAGRAMA COMUNICACIÓN DATOS
PLASMA de DONANTE CONVALECIENTE de COVID-19
(PDC-COVID-19)**



Referencias

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA. Stockholm 20 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin.pdf>
2. WHO Guidance on maintaining a safe and adequate blood supply during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and on the collection of COVID-19 convalescent plasma. Interim guidance. 10 July 2020
3. CCAES. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Actualización nº 267.09.12.2020: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_267_COVID-19.pdf
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update Stockholm 25 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>
5. World Health Organization Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). 20 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))
6. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report-65. 25 March 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200325-sitrep-65-covid-19.pdf?sfvrsn=ce13061b_2
7. World Health Organization. WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus* September 2017 https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf
8. Food and Drug Administration (FDA) *Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Emergency INDs*. 24 March 2020 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>
9. Food and Drug Administration (FDA) *Guidance on conduct of clinical trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic*. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. March 2020
10. Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. AABB's Resources for: FDA's Updated Information for Blood Establishments Regarding The novel Coronavirus (COVID-19). Outbreak. March 2020
11. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020 Feb 21
12. Kai Duan and col: The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1>
13. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27.

14. Wong HK et al Practical limitations of convalescent plasma collection: a case scenario in pandemic preparation for influenza A (H1N1) infection. *Transfusion*. 2010 Sep;50(9):1967-71.
15. Hung IF et al Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):447-56
16. Asia Pacific Blood Network. APBN Rapid Brief White Paper. 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2); Expected challenges and risks to blood safety. 17 February 2020
17. European Directorate for the Quality of Medicines and Helathcare (EDQM) Council of Europe European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion. (CD-P-TS). Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood components.19th Edition.. <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>
18. World Health Organization WHO Guidelines on blood donor selection. http://www.who.int/bloodsafety/publications/guide_selection_assessing_suitability.pdf
19. World Health Organization. WHO/CDC/IFRC implementation guidelines: Blood donor counselling http://www.who.int/bloodsafety/voluntary_donation/Blooddonorcounselling.pdf?ua=1
20. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.
21. European Commission. “An EU programme of COVID-19 convalescent plasma, collection and transfusion. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use”. Version 1.0 April 4 2020
22. European Commission. “An EU programme of COVID-19 convalescent plasma, collection and transfusion. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use”. Version 2.0. June 19, 2020
23. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv*. 2020:2020.05.12.20099879
24. Joyner et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients *Mayo Clin Proc*. September 2020; 95(9):1888-1897 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028>
25. Salazar, E., et al., Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am. J. Pathol.*, 2020
26. Joyner et al, Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>
27. US FDA. Covid-19 Convalescent Plasma EUA decision memo. <https://www.fda.gov/media/141480/download>
28. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. 2020:2020.05.20.20102236.
29. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. February 18, 2020, Geneva, Switzerland
30. Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA* March 27, 2020
31. Editorial Roback and Guarner, Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges *JAMA*, March 27, 2020.

32. Michael J. Joyner and col. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. 2020 Mayo foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin Proc.2020; 95
33. Salazar E, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. bioRxiv [Preprint]. 2020 Jun 9:2020.06.08.138990. doi: 10.1101/2020.06.08.138990. PMID: 32577662; PMCID: PMC7302218
34. Luchsinger LL, et al. Serological Assays Estimate Highly Variable SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Activity in Recovered COVID19 Patients. medRxiv. 2020:2020.06.08.20124792
35. Commission Directive (EU) 2020/739 of 3 June 2020 amending Annex III to Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council as regards the inclusion of SARS-CoV-2 in the list of biological agents known to infect humans and amending Commission Directive (EU) 2019/1833
36. European Commission. *“An EU programme of COVID-19 convalescent plasma, collection and transfusion. “Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use”*. Version 3.0. November 30, 2020